



⑯ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND  
  
DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

⑯ **Offenlegungsschrift**  
⑯ **DE 198 13 821 A 1**

⑯ Int. Cl.<sup>6</sup>:  
**C 07 F 7/18**  
C 07 C 59/00  
C 07 C 51/00  
C 07 B 41/08  
C 07 B 51/00  
C 07 D 263/26  
C 07 D 493/04

⑯ Aktenzeichen: 198 13 821.0  
⑯ Anmeldetag: 20. 3. 98  
⑯ Offenlegungstag: 23. 9. 99

⑯ Anmelder:  
Schering AG, 13353 Berlin, DE

⑯ Erfinder:  
Skuballa, Werner, Dr., 13465 Berlin, DE; Schwede,  
Wolfgang, Dr., 13467 Berlin, DE; Klar, Ulrich, Dr.,  
13503 Berlin, DE; Buchmann, Bernd, Dr., 16540  
Hohen Neuendorf, DE

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

⑯ Verfahren zur Herstellung von C1-C6-Bausteinen zur Totalsynthese von Epothilon und Epothilon-Derivaten  
⑯ Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren  
zur Herstellung von enantiomerenreinen C1-C6-Epothio-  
len-Bausteinen, die zur Totalsynthese von Epothilon und  
Epothilon-Derivaten geeignet sind.  
Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren lässt sich die be-  
nötigte chirale Hilfsgruppe zurückgewinnen und in späte-  
re Synthesen wieder einsetzen.

DE 198 13 821 A 1

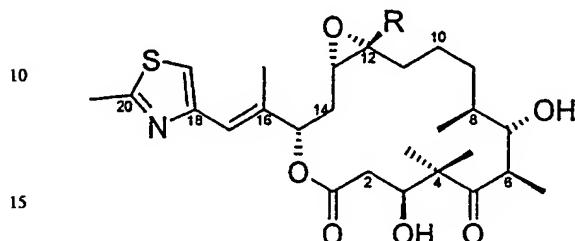
DE 198 13 821 A 1

BEST AVAILABLE COPY

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft den in den Patentansprüchen gekennzeichneten Gegenstand, d. h. Verfahren zur Herstellung von C1-C6-Epothilon-Bausteinen zur Totalsynthese von Epothilon und Epothilon-Derivaten.

Von Höfle et al. wird die cytotoxische Wirkung der Naturstoffe Epothilon A ( $R = \text{Wasserstoff}$ ) und Epothilon B ( $R = \text{Methyl}$ )

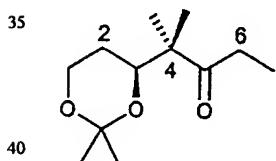


Epothilon A ( $R = \text{H}$ ), Epothilon B ( $R = \text{CH}_3$ )

z. B. in Angew. Chem. 1996, 108, 1671–1673 beschrieben. Wegen der in-vitro-Selektivität gegenüber Brust- und Darmzellen und der im Vergleich zu Taxol deutlich höheren Aktivität gegen P-Glycoprotein-bildende, multiresistente Tumorzelllinien sowie der gegenüber Taxol verbesserten physikalischen Eigenschaften (Faktor 30 höhere Wasserlöslichkeit) erscheint diese neuartige Strukturklasse für die Entwicklung eines Arzneimittels zur Therapie maligner Tumoren besonders interessant.

Die Naturstoffe sind entweder chemisch als auch metabolisch für eine Arzneimittelentwicklung nicht ausreichend stabil oder bedürfen einer Verbesserung des Wirkprofils hinsichtlich biophysikalischer Parameter oder der Selektivitäten zwischen transformierten und nicht-transformierten Zellen. Zur Beseitigung dieser Nachteile sind Modifikationen an dem Naturstoff nötig. Derartige Modifikationen sind nur auf totalsynthetischem Wege möglich und setzen Synthesestrategien voraus, die eine breite Modifikation des Naturstoffes ermöglichen. Ziel der Strukturveränderungen ist es somit, die therapeutische Breite zu erhöhen. Dies kann durch eine Verbesserung der Selektivität der Wirkung, eine Reduktion unerwünschter toxischer Nebenwirkungen und/oder Erhöhung der Wirkstärke erfolgen.

Es ist bekannt, daß die Verbindung der folgenden Formel

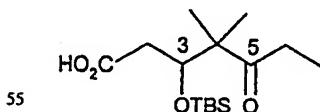


zur Synthese des C1-C6-Fragmentes (Epothilon-Zählweise) von Epothilon A verwendet werden kann (Schinzer et al., Chem. Eur. J. 1996, 2, No. 11, 1477–1482; Schinzer et al., Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 5, S. 543–544).

Diese Synthese dieser Verbindung besitzt den Nachteil, daß die Gesamtausbeute mit 10,5% sehr niedrig, die notwendige Einführung der Chiralität an C-Atom 3 die Synthese eines teuren, chemisch instabilen, in äquimolaren Mengen einzusetzenden und nicht wiedergewinnbaren chiralen Hilfsstoffes erfordert und die damit erzielte optische Induktion mit ca. 80% unvollständig ist.

Für eine industriell verwertbare Synthese sind jedoch hohe Ausbeuten und hohe optische Reinheit notwendig.

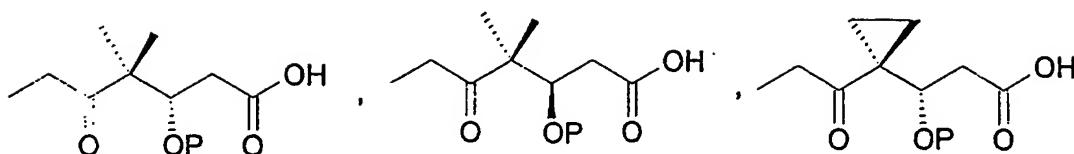
In Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 1/2, S. 170–172 wird die Synthese eines (C1-C6)-Bausteins mit einer Carboxylgruppe an C-1, der für die Synthese von Epothilon oder Epothilonderivaten verwendet werden kann,



(TBS = tert.-Butyldimethylsilyl) von Nicolaou et al. beschrieben. Die Stereochemie am C3 wird durch die Reaktion mit dem Brown Reagenz Allylisopinocampheylboran (+)-Ipc<sub>2</sub>B(allyl) gesteuert, das äquimolar in die Reaktion eingesetzt werden muß und nicht wiedergewinnbar ist.

Ebenso wird die Verwendung dieses Bausteins zur Synthese von Epothilon A und B und einiger Epothilon-Analoga in Nature, Vol. 387, 1997, S. 268–272, zur Synthese von Epothilon A und seinen Derivaten in J. Am. Chem. Soc., Vol. 119, No. 34, 1997, S. 7960–7973 sowie zur Synthese von Epothilon A und B und einiger Epothilon-Analoga in J. Am. Chem. Soc., Vol. 119, No. 34, 1997, S. 7974–7991 von Nicolaou et al. beschrieben.

Ebenfalls von Nicolaou et al. wird in Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 19, S. 2181–2187 die Herstellung von Epothilon A-Analoga mittels kombinatorischer Festphasensynthese beschrieben. Aus dieser Fundstelle gehen auch Epothilon B-Analoga hervor. Als C1-C6-Bausteine werden z. B. die nachstehenden Verbindungen eingesetzt:



5

**P = TBS**

10

Für eine industriell verwertbare Synthese ist es von Vorteil, wenn die Synthese ohne teure chirale Auxiliare durchgeführt oder wenn das chirale Auxiliar einfach zurückgewonnen werden kann.

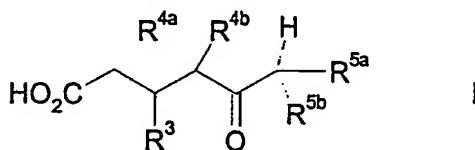
Es bestand daher die Aufgabe, eine geeignete Synthese zu finden, die hohe Ausbeuten liefert, das gewünschte Produkt in hoher optischer Reinheit ergibt und ohne teure chirale Auxiliare auskommt bzw. eine Rückgewinnung des chiralen Auxiliars gestattet.

15

Außerdem sollte die neue Synthese eine breite Variation von Substituenten in diesem Baustein und somit letztendlich in den daraus herzustellenden Epothilonderivaten zulassen.

Es wurde gefunden, daß Synthesebausteine der allgemeinen Formel I

20



25

worin

R<sup>3a</sup> OR<sup>3a</sup> undR<sup>3a</sup> Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG

30

R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Gruppe,

m 2 bis 5,

R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-Gruppe,

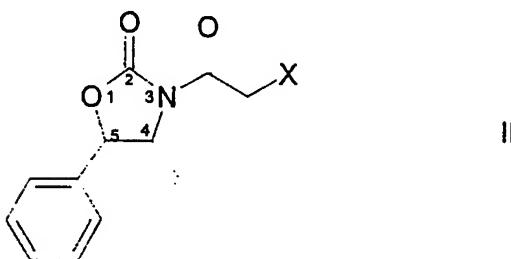
35

p 2 bis 5,

einschließlich aller Stereoisomeren sowie deren Gemische bedeuten sowie freie Carbonylgruppen in I katalysiert sein können,

leicht durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel II

40



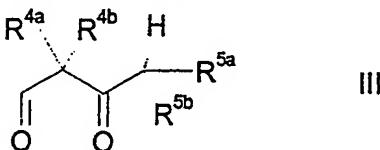
45

50

worin

X ein Chlor- oder Bromatom ist, und der 2-Oxazolidinon-Ring entweder (4R,5S)- oder (4S,5R)-Konformation aufweist, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III

55



60

worin

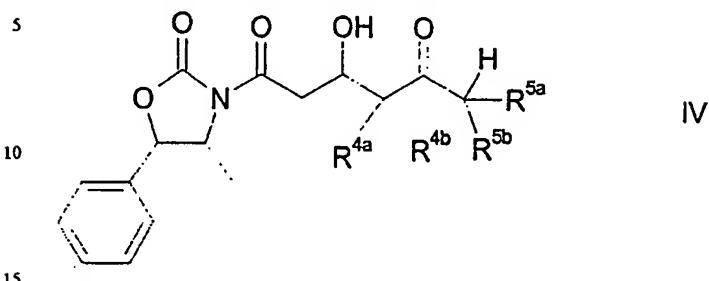
R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Gruppe,

65

m 2 bis 5,

R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-Gruppe,

p 2 bis 5,  
bedeuten,  
zu einer Verbindung der allgemeinen Formel IV



worin  
der 2-Oxazolidinon-Ring (4R,5S)- und das 3'-Kohlenstoffatom R-Konformation oder der 2-Oxazolidinon-Ring (4S,5R)-  
und das 3'-Kohlenstoffatom S-Konformation aufweisen,  
sowie nach Schutz der 3'-Hydroxygruppe in IV mit einer Schutzgruppe PG, durch Abspaltung des Oxazolidinon-Restes  
und gegebenenfalls Abspaltung der Schutzgruppe PG hergestellt werden können.

Die Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel II mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III gelingt  
nach Überführung der Verbindung der allgemeinen Formel II in ein Metallenolat durch Insertion eines Metalls oder Me-  
tallsalzes in die Kohlenstoff-Halogen-Bindung der Verbindung der allgemeinen Formel II.

Als Metall oder Metallsalz kommen generell alle dem Fachmann bekannten Metalle oder Metallsalze in Frage, die für  
eine Reformatsky-Reaktion geeignet sind (siehe z. B. A. Fürstner, Synthesis 1989, 571-590).

Erfnungsgemäß wird vorzugsweise Chrom(II)chlorid verwendet.

Der Oxazolidon-Ring wird bei der Abspaltung aus den Verbindungen der allgemeinen Formel IV fast quantitativ und  
ohne Verlust der optischen Aktivität zurückgewonnen.

Als Alkylgruppen  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{5a}$  und  $R^{5b}$  sind gerad- oder verzweigtkettige Alkylgruppen mit 1 bis maximal 10 Koh-  
lenstoffatomen zu betrachten, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl,  
Isopentyl, Neopentyl, Heptyl, Hexyl, Decyl.

Die Alkylgruppen  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{5a}$  und  $R^{5b}$  können perfluoriert oder substituiert sein durch 1-5 Halogenatome, Hydroxy-  
gruppen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxygruppen und C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Arylgruppen (die durch 1-3 Halogenatome substituiert sein können).

Die Aralkylgruppen in  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{5a}$  und  $R^{5b}$  können im Ring bis 14 C-Atome, bevorzugt 6 bis 10 enthalten und in der  
Alkylkette 1 bis 8, bevorzugt 1 bis 4 Atome. Als Aralkylreste kommen beispielweise in Betracht Benzyl, Phenylethyl,  
Naphthylmethyl, Naphthylethyl, Furylmethyl, Thienylethyl, Pyridylpropyl. Die Ringe können ein- bis dreifach substituiert  
sein durch Halogen, OH, O-Alkyl, NH<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-Alkyl, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-  
Acyloxy-Gruppen.

Als Schutzgruppe PG kommen alle, dem Fachmann als derartige Schutzgruppen bekannten Reste in Betracht. Bevor-  
zugt sind hierbei silylhaltige Schutzgruppen, wie beispielsweise der Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethyl-  
silyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-Rest.

Eine Übersicht über Schutzgruppen findet sich z. B. in "Protective Groups in Organic Synthesis" Theodora W. Green,  
John Wiley and Sons).

Halogens bedeutet Fluor, Chlor, Brom und Iod.

45 Die für das erfundungsgemäße Verfahren benötigten Verbindungen der allgemeinen Formel II sind durch Acetylierung  
von (4R,5S)- bzw. (4S,5R)-4-Methyl-5-phenyl-2-oxazolidinon mit Brom- oder Chloracetylchlorid in Gegenwart einer  
starken Base, wie beispielsweise n-Butyllithium, zugänglich.

Durch die Wahl des chiralen Auxiliars wird später die Stereochemie der Hydroxygruppe in Position 3 gesteuert.

Die für das erfundungsgemäße Verfahren benötigten Verbindungen der allgemeinen Formeln III sind käuflich oder las-  
sen sich einfach herstellen.

Sofern die Verbindungen der allgemeinen Formel III nicht käuflich sind, lassen sie sich beispielsweise nach den in  
Abb. 1 und 2 angegebenen Methoden herstellen.

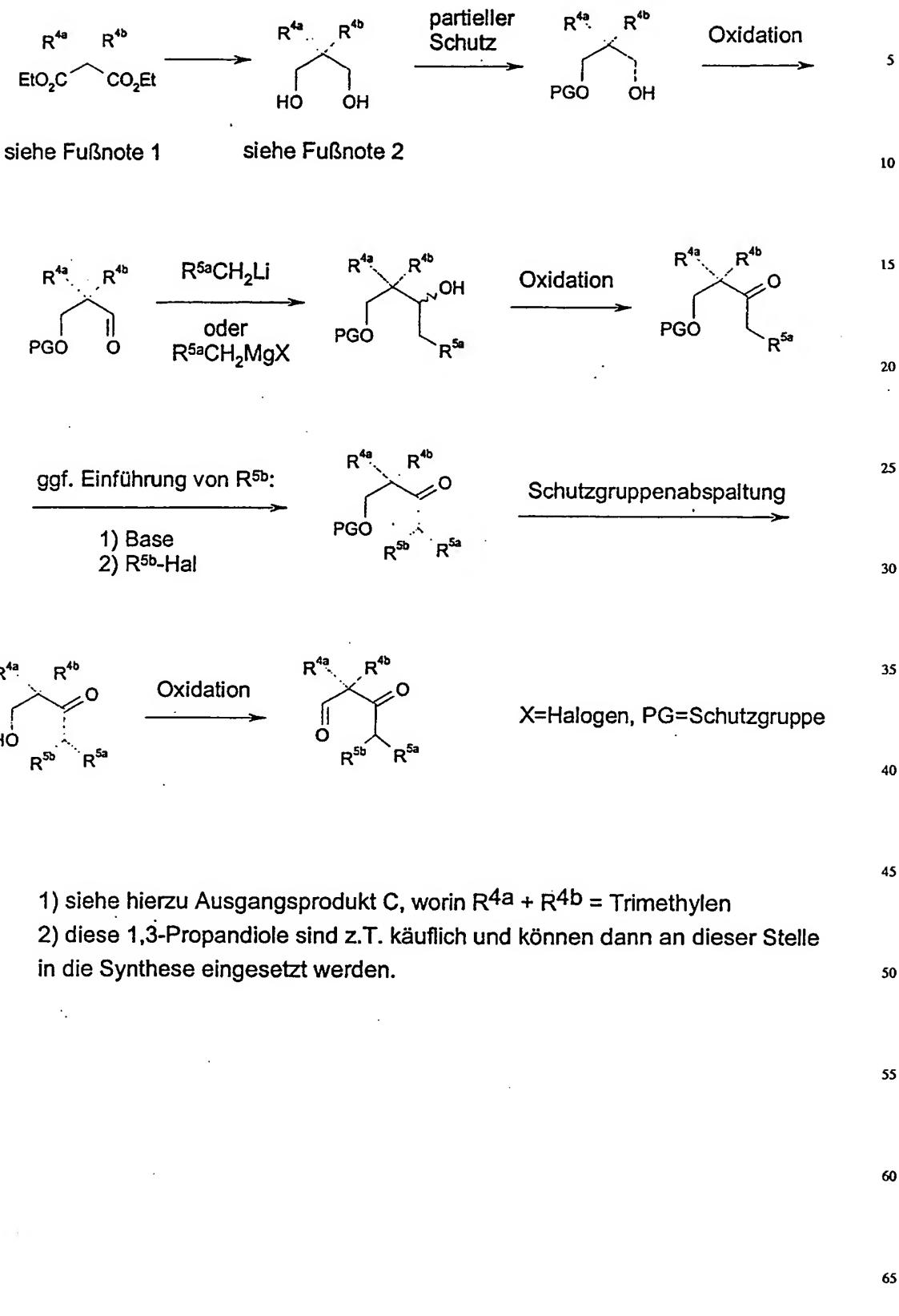
55

60

65

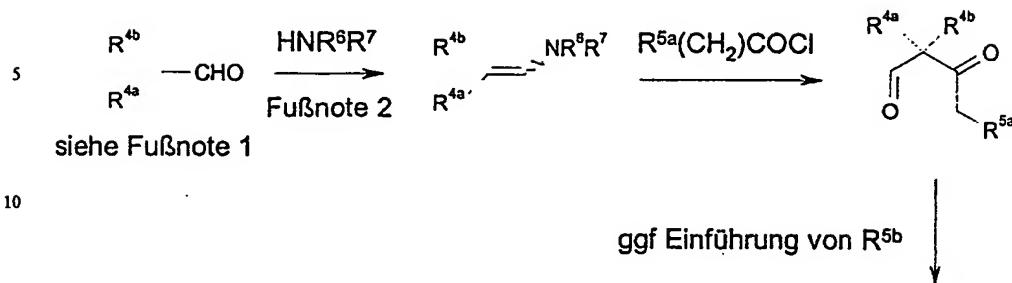
DE 198 13 821 A 1

Abb. 1 Ausgangsmaterial ist (substituierter) Malonester



# DE 198 13 821 A 1

Abb. 2



1) diese Ausgangsverbindungen sind käuflich oder lassen sich nach den, dem Fachmann bekannten Methoden erhalten.

2) sekundäres Amin: vorzugsweise Piperidin oder Morpholin oder R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> bedeuten unabhängig voneinander eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppe.

Die gemäß vorliegender Erfindung hergestellten Bausteine der allgemeinen Formel I können analog zu beschrieben, beispielsweise aus den auf der Seite 2 dieses Anmeldetextes (Schinzer et al.: Chem. Eur. J. 1996, 2, No. 11, 1477–1482; Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 5, S. 543–544; Nicolaou et al.: Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 1/2, S. 170–172; Nature, Vo. 387, 1997, S. 268–272; J. Am. Chem. Soc., Vol. 119, No. 34, 1997, S. 7960–7973; J. Am. Chem. Soc., Vol. 119, No. 34, 1997, S. 7974–7991; Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 19, S. 2181–2187) hervorgehenden Methoden zur Synthese von Epothilon A und B sowie von im C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Abschnitt des Epothilongerüstes entsprechend modifizierten Epothilonederivaten verwendet werden.

Mit den Verbindungen der allgemeinen Formel I wird somit die eingangs geforderte Variabilität der Substituenten erreicht.

Ein großer Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens liegt auch darin, daß sich das verwendete chirale Auxiliar (4R,5S)- bzw. (4S,5R)-4-Methyl-5-phenyl-2-oxazolidimon nach seiner Abspaltung aus der geschützten Verbindung der allgemeinen Formel IV einfach wiedergewinnen und erneut ohne Verlust an optischer Induktion in die Synthese wieder einsetzen läßt.

Die auf diesen Wegen erhaltenen Bausteine, auch deren Enantiomere oder Gemische aus diesen Enantiomeren, eignen sich für die Aldokondensation mit einem Epothilonbaustein, der an C-7 (Epothilon-Zählweise) eine Carbonylfunktion trägt wie dies bei den oben genannten Totalsynthesen von Epothilon A und Epothilon B der Fall ist.

Die Bausteine 1, deren Enantiomere oder Gemische aus diesen Enantiomeren eignen sich darüber hinaus für die Veresterung mit einem Epothilonbaustein, der an C-15 (Epothilon-Zählweise) eine Hydroxylfunktion trägt, wie dies bei den oben genannten Totalsynthesen von Epothilon A und B der Fall ist.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung des Erfindungsgegenstandes, ohne ihn auf diese beschränken zu wollen.

## Beispiele

55

### Ausgangsprodukte

A) 2,2-Dimethyl-3-oxopentanal

60

Aa) 4-(2-Methylprop-1-enyl)morpholin

In einem 250 ml-Dreihalsrundkolben werden 43,6 g Morpholin vorgelegt. Unter Eisbadkühlung werden bei einer Temperatur von 5°C innerhalb von 20 Minuten 46 ml Isobutylaldehyd zugetropft. Dabei war eine starke Temperaturerhöhung zu beobachten (stark exotherme Reaktion). Nach beendeter Zugabe wird der Ansatz über einen Wasserabscheider der 4 Stunden refluxiert. Das Volumen des Wasserabscheiders wird mit Isobutylaldehyd gefüllt. Es werden 7,5 ml H<sub>2</sub>O abgeschieden. Nach Ablauf der Reaktion wird das Reaktionsgemisch im Vakuum destilliert.  
Ölbadtemperatur: 85°–90°C  
Hauptlauf m = 58,37 g 82,03%

# DE 198 13 821 A 1

Siedepunkt: 59°C bei 11 mbar  
Ausbeute: 58,37 g 82,03% Aa).

## A) 2,2-Dimethyl-3-oxopentanal

In einem 1000 ml Dreihalsrundkolben wird die Lösung von 77,14 g Propionsäurechlorid in 200 ml Ether p.a. vorgelegt. Unter Eisbadkühlung wird innerhalb von 30 Minuten bei einer Reaktionstemperatur von 6°C eine Lösung von 117,73 g der unter Aa) erhaltenen Verbindung in 200 ml Ether p. A. zugetropft. Ausfällung, weißer Niederschlag entsteht. Nach beendeter Zugabe wird der Ansatz 5 Stunden am Rückfluß gekocht und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der entstehende weiße Niederschlag, feuchtigkeitsempfindlich, wird abgesaugt, mit Ether gewaschen und an der Ölspülung getrocknet.

5

10

Rohprodukt: m = 65,26 g Hydrochlorid.

Im Filtrat ist eine Nachfällung zu beobachten.

Rohprodukt m = 35,49 g Gesamt: m = 100,75 g.

15

Die 100,75 g Hydrochlorid werden in 150 ml H<sub>2</sub>O gelöst. Anschließend wird die Wasserphase mit NaHCO<sub>3</sub> insgesamt auf pH 0,5 eingestellt und dann 4 mal mit je 150 ml Ether extrahiert. Die organische Phase wird einmal mit Sole gewaschen und dann über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Der Ether wird bei Normaldruck abdestilliert und der Rückstand wird im Vakuum über eine kleine Vigreux-Kolonle (6 Böden) destilliert.

15

Hauptlauf: m = 29,65 g 27,75%

20

Siedepunkt: 62°C bei 15 mbar

Ausbeute: 29,65 g 27,75% A).

## B) 2,2-Dimethyl-3-oxo-butanal

Durchführung analog A).

25

Ansatz: 58,37 g = 413,36 mMol Aa), M = 141,21 g/mol 100 ml Diäthylether p.A.

32,45 g = 413,38 mMol Acetylchlorid, M = 0,78,5 g/mol = 1,104 g/ml

100 ml Diäthylether p.A. übers Wochenende bei Raumtemperatur gerührt.

Rohprodukt m = 72,07 g Hydrochlorid

30

Aufarbeitung siehe Ab)

Ölbadtemperatur: 75°C bis 80°C

Hauptlauf: m = 18,75 g 39,74%

Siedepunkt: 50°C bei 11 mbar

Ausbeute m = 18,7 g 39,6% B).

35

## C) 1-(1-Oxopropyl)cyclobutancarbaldehyd

### Ca) 1,1-Cyclobutandimethanol

Zu einer Lösung von 20 g (100 mmol) 1,1-Cyclobutandicarbonsäurediäthylester in 200 ml absolutem Tetrahydrofuran werden bei 0°C 170 ml einer 1,2 molaren Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid getropft. Man lässt eine Stunde bei 0°C nachröhren und addiert dann 30 ml Wasser. Es wird über Celite filtriert. Das Filtrat wird mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das erhaltene Rohprodukt (9,9 g) wird ohne Aufreinigung in die Folgestufe eingesetzt.

40

45

### Cb) 1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutanmethanol

Zu einer Suspension von 3,4 g Natriumhydrid (60%ig in Öl, 85 mmol)) in 35 ml absolutem Tetrahydrofuran wird bei 0°C eine Lösung von 9,9 g Ca) (85 mmol) in 100 ml absolutem Tetrahydrofuran gegeben. Man lässt 30 Minuten nachröhren und addiert dann eine Lösung von 12,8 g tert.Butyldimethylsilylchlorid (85 mmol) in 50 ml Tetrahydrofuran. Man lässt eine Stunde bei 25°C nachröhren und gießt dann das Reaktionsgemisch auf gesättigte wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung. Es wird mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum wird das erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat gereinigt. Man erhält 13,5 g (69%) der Titelverbindung.

50

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,04 (6H), 0,90 (9H), 1,70–2,00 (6H), 3,70 (4H) ppm.

55

### Cc) 1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutancarbaldehyd

8 ml Oxalylchlorid werden in 100 ml Dichlormethan gelöst. Man kühlt auf -78°C und addiert 13 ml Dimethylsulfoxid. Man lässt 3 Minuten nachröhren und addiert dann eine Lösung von 13,5 g Cb) (58,6 mmol) in 80 ml Dichlormethan. Nach weiteren 15 Minuten Nachrührzeit werden 58 ml Triethylamin hinzugefügt. Anschließend lässt man auf 0°C erwärmen. Dann wird das Reaktionsgemisch auf gesättigte Natriumhydrogen-carbonatlösung gegossen. Man extrahiert mit Dichlormethan, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Chromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat erhält man 7,7 g (58%) der Titelverbindung.

60

65

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,03 (6H), 0,90 (9H), 1,85–2,00 (4H), 2,20–2,30 (2H), 3,83 (2H), 9,70 (1H) ppm.

# DE 198 13 821 A 1

## Cd) 1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyloxy]methyl]- $\alpha$ -ethylcyclobutanmethanol

Eine Lösung von 7,7 g (33,7 mmol) der unter Cc) beschriebenen Verbindung in 80 ml Tetrahydrofuran wird bei 0°C zu 20 ml einer 2 molaren Lösung von Ethylmagnesiumchlorid (40 mmol) in Tetrahydrofuran getropft. Man läßt 30 Minuten bei 0°C nachröhren und gießt dann das Reaktionsgemisch auf gesättigte Ammoniumchloridlösung. Es wird mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wird das erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt. Man erhält 7,93 g (91,5%) der Titelverbindung.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,09 (6H), 0,90 (9H), 1,05 (3H), 1,30–1,50 (3H), 1,70–1,90 (4H), 2,09 (1H), 3,19 (1H), 3,46 (1H), 3,72 (1H), 3,85 (1H) ppm.

## Ce) 1-[1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyloxy]methyl]cyclobut-1-yl]-1-propanon

Zu 3,76 ml (43,8 mmol) Oxalylchlorid in 80 ml Dichlormethan werden bei -78°C 6 ml (85,7 mmol) Dimethylsulfoxid addiert. Man läßt 3 Minuten nachröhren und addiert dann eine Lösung von 7,93 g (30,7 mmol) der unter Cd) beschriebenen Verbindung in 80 ml Dichlormethan. Es wird weitere 15 Minuten bei -78°C nachgerührt. Anschließend wird eine Mischung aus 19 ml (136 mmol) Triethylamin und 40 ml Dichlormethan hinzugeropft. Man läßt auf -25°C erwärmen und röhrt bei dieser Temperatur 30 Minuten nach. Anschließend das Reaktionsgemisch auf gesättigte eiskalte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Es wird mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wird das erhaltene Rohprodukt über Kieselgel filtriert. Man erhält 7,87 g (100%) der Titelverbindung.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,05 (6H), 0,88 (9H), 1,04 (3H), 1,82–1,95 (4H), 2,33–2,47 (2H), 2,45–2,54 (2H), 3,81 (2H) ppm.

## Cf) 1-[1-(Hydroxymethyl)cyclobut-1-yl]-1-propanon

7,87 g (30,7 mmol) der unter Ce) beschriebenen Verbindung werden in 100 ml Tetrahydrofuran gelöst. Man addiert 15 ml einer 1 molaren Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid und läßt 12 Stunden bei 25°C nachröhren. Danach wird das Reaktionsgemisch auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Man extrahiert mit Ethylacetat. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wird das erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt. Man erhält 3,19 g (73,4%) der Titelverbindung.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,07 (3H), 1,86–2,08 (4H), 2,32–2,40 (2H), 2,55–2,65 (2H), 3,88 (2H) ppm.

## C) 1-(1-Oxopropyl)cyclobutancarbaldehyd

Analog zu Beispiel Ce) werden aus 3,19 g (22,4 mmol) der unter Cf) beschriebenen Verbindung durch Oxidation 3,14 g (100%) der Titelverbindung erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,07 (3H), 1,85–2,00 (2H), 2,40–2,53 (6H), 9,70 (1H) ppm.

## Beispiel 1

### (R)-4,4-Dimethyl-3-[3-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyloxy]j-5-oxo-heptansäure

Zu einer Lösung von 190 mg des unter Beispiel 1c) hergestellten Silylethers in 2.5 ml einer Mischung aus Tetrahydrofuran und Wasser im Verhältnis 4 : 1 gibt man bei 0°C 0.17 ml einer 30%igen Wasserstoffperoxid-Lösung. Nach 5 Minuten Röhren wird dann eine Lösung von 15.8 mg Lithiumhydroxid in 0.83 ml Wasser hinzugegeben, und die Reaktionsmischung für 3 Stunden bei 25°C gerührt. Anschließend wird mit einer Lösung von 208 mg Natriumsulfit in 1.24 ml Wasser versetzt und mit 10 ml Methylenchlorid extrahiert. Die wäßrige Phase wird mit 5N Salzsäure auf pH=1 eingestellt und dreimal mit je 10 ml Essigester extrahiert. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Filtration wird im Vakuum eingeengt. Zusätzlich wird die obige Methylenchlorid-Phase mit 5N Salzsäure gewaschen und dann diese wäßrige Phase dreimal mit je 10 ml Essigester extrahiert. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Filtration wird im Vakuum eingeengt und eine zusätzliche Menge an Rohprodukt erhalten. Die vereinigten, so erhaltenen Rückstände reinigt man durch Chromatographie an Kieselgel. Mit Hexan/0–50% Essigester erhält man neben 70 mg (4R,5S)-4-Methyl-5-phenyloxazolidin-2-on 93 mg der Titelverbindung als farbloses Öl. [α]<sub>D</sub> = +15.5° (CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.03–0.08 (6H), 0.86 (9H), 1.01 (3H), 1.10 (3H), 1.15 (3H), 2.35 (1H), 2.4–2.7 (3H), 4.48 (1H) ppm.

#### 1a) (4R,5S)-3-(Bromacetyl)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on

Zu einer Lösung von 30.1 g (4R,5S)-4-Methyl-5-phenyloxazolidin-2-on in 500 ml Tetrahydrofuran gibt man innerhalb von 30 Minuten bei -70°C unter Stickstoff 117 ml einer 1.6 molaren Lösung von Butyllithium in Hexan zu. Anschließend wird eine Lösung von 26.8 g Bromacetylchlorid in 250 ml Tetrahydrofuran so zugetropft, daß die Temperatur nicht über -65°C steigt. Nach 1.75 Stunden Röhren bei -70°C gibt man eine gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung hinzu, gefolgt von 60 ml einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung und läßt auf 25°C kommen. Nach Trennung der Phasen wird die wäßrige Phase zweimal mit je 100 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit halbkonzentrierter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration im Vakuum eingeengt. Den so erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an Kieselgel. Mit Hexan/0–50% Ether erhält man 34.8 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.95 (3H), 4.57 (2H), 4.80 (2H), 5.76 (5H) ppm.

# DE 198 13 821 A 1

## 1b) [4R-[3(R\*),4α, 5α]-3-[4,4-Dimethyl-1,5-dioxo-3-hydroxyheptyl]-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on

Zu einer Suspension von 5.0 g wasserfreiem Chrom(II)chlorid in 60 ml Tetrahydrofuran gibt man unter Argon 218 mg Lithiumiodid. Anschließend wird eine Mischung von 2.09 g des literaturbekannten 2,2-Dimethyl-3-oxo-pentanal (siehe unter "Ausgangsprodukte" Ab) und 5.34 g der vorstehend hergestellten Bromverbindung in 10 ml Tetrahydrofuran hinzugegeben. Nach 2 Stunden Reaktionszeit wird mit 30 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung versetzt und 15 Minuten gerührt. Die wäßrige Phase wird dreimal mit je 200 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit halbkonzentrierter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration im Vakuum eingeengt. Den so erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an Kieselgel. Mit Hexan/0–30% Essigester erhält man 1.55 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.92 (3H), 1.06 (3H), 1.18 (3H), 1.23 (3H), 2.58 (2H), 3.07 (2H), 3.28 (1H), 4.35 (1H), 4.79 (1H), 5.70 (2H), 7.2–7.5 (5H) ppm.

## 1c) [4R-[3(R\*),4α,5α]-3-[4,4-Dimethyl-3-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyloxy]-1,5-dioxoheptyl]-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on

Zu einer Lösung von 347 mg des vorstehend hergestellten Alkohols in 3 ml Methylenchlorid gibt man unter Argon bei -70°C 150 mg 2,6-Lutidin. Nach 5 Minuten Rühren werden 344 mg tert.Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat hinzugegeben und für weitere 45 Minuten bei -70°C gerührt. Man versetzt mit 1 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung und lässt auf 25°C kommen. Anschließend wird mit Ether verdünnt und die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Filtration wird im Vakuum eingeengt. Den so erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an Kieselgel. Mit Hexan/0–30% Essigester erhält man 192 mg der Titelverbindung als farblose kristalline Verbindung mit einem Schmelzpunkt von 111–112°C.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.01–0.12 (6H), 0.86 (9H), 0.90 (3H), 1.00 (3H), 1.13 (3H), 1.17 (3H), 2.56 (2H), 3.05 (2H), 4.65–4.80 (2H), 5.68 (1H), 7.2–7.5 (5H) ppm.

## Beispiel 2

### (S)-4,4-Dimethyl-3-[3-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyloxy]-5-oxo-heptansäure

Die Verbindung wird in Analogie zu Beispiel 1 hergestellt. Als Ausgangsprodukt dient (4S,5R)-4-Methyl-5-phenyloxazolidin-2-on. NMR ist deckungsgleich mit Beispiel 1.  
[α]<sub>D</sub> = -157° (CHCl<sub>3</sub>).

## 2a) (4S,5R)-3-(Bromacetyl)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on

Die Darstellung erfolgt analog zu Beispiel 1a) ausgehend von (4S,5R)-4-Methyl-5-phenyloxazolidin-2-on. NMR ist deckungsgleich mit 1a).

## Beispiel 3

### (S)-3-[3-[[Dimethyl(1,1-dimethyl)silyloxy]-3-[1-(1-oxopropyl)cyclobut-1-yl]propansäure

Analog zu Beispiel 1 werden aus 2,79 g (5,9 mmol) der unter 3b) beschriebenen Verbindung 1,49 g (80%) der Titelverbindung und 941 mg zurückgewonnenes (4S,5R)-4-Methyl-5-phenyloxazolidin-2-on erhalten. Die Titelverbindung und das zurückzugewinnende chirale Auxiliar lassen sich durch Chromatographie (analog Beispiel 1) oder auch fraktionierte Kristallisation trennen und danach durch Chromatographie gewünschtenfalls aufreinigen.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.09 (3H), 0.19 (3H), 0.90 (9H), 1.08 (3H), 1.70–2.00 (3H), 2.20–2.40 (4H), 2.47 (1H), 2.50–2.70 (2H), 4.45 (1H) ppm.

## 3a) [4S-[3(R\*),4α,5α]-3-[3-Hydronxy-1-oxo-3-[1-(1-oxopropyl)cyclobut-1-yl]propyl]4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on

Analog zu Beispiel 1b) werden aus 3,14 g (22,4 mmol) der unter C) beschriebenen Verbindung, 9,7 g (78,8 mmol) wasserfreiem Chrom(II)chlorid, 9,69 g (32,5 mmol) 2a) und 300 mg (2,2 mmol) wasserfreiem Lithiumiodid in Tetrahydrofuran nach Säulenchromatographie an Kieselgel 3,0 g (37,4%) der Titelverbindung als farbloses Öl erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.93 (3H), 1.10 (3H), 1.80–2.03 (2H), 2.10–2.21 (1H), 2.26–2.35 (3H), 2.54–2.70 (2H), 3.03–3.08 (2H), 3.34 (1H), 4.39 (1H), 4.74–4.85 (1H), 5.69 (1H), 7.27–7.34 (2H), 7.36–7.49 (3H) ppm.

## 3b) [4S-[3(R\*),4α,5α]-3-[3-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyloxy]-1-oxo-3-[1-(1-oxopropyl)cyclobut-1-yl]propyl]-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on

Analog zu Beispiel 1c) werden aus 3,0 g (8,35 mmol) der unter Beispiel 3a) beschriebenen Verbindung, tert.Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat und 2,6-Lutidin nach Umkristallisation aus Diisopropylether 2,79 g (70,6%) der Titelverbindung erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.10 (3H), 0.21 (3H), 0.92 (3H), 0.95 (9H), 1.10 (3H), 1.70–1.92 (2H), 2.02–2.16 (1H), 2.20–2.40 (3H), 2.50–2.72 (2H), 2.98–3.10 (2H), 4.63–4.75 (1H), 5.69 (1H), 7.28–7.35 (2H), 7.36–7.48 (3H) ppm.

## Beispiel 4

(R)-3-[3-[(Dimethyl(1,1-dimethyl)silyl)oxy]-3-[1-(1-oxopropyl)cyclobut-1-yl]propansäure

5 Die Verbindung wird in Analogie zu Beispiel 3 hergestellt. Als Ausgangsprodukt dient (4R,5S)-3-(Bromacetyl)4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on. Das NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit Beispiel 3.

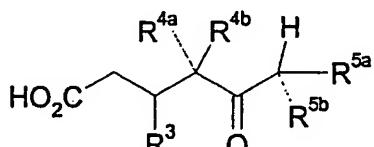
Durch die Wahl der Stereochemie an C4 und C5 des chiralen Auxiliars 4-Methyl-5-phenyl-2-oxazolidon lässt sich die Stereochemie in Position 3 steuern. Die Struktur des Intermediats 1 b) wurde durch eine Röntgenstrukturanalyse belegt.

10

## Patentansprüche

## 1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I

15



I

20

worin  
 $R^3$   $OR^{3a}$  und

$R^{3a}$  Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG

25  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff,  $C_1-C_{10}$ -Alkyl,  $C_7-C_{20}$ -Aralkyl, oder gemeinsam eine  $-(CH_2)_m$ -Gruppe,

$m$  2 bis 5,

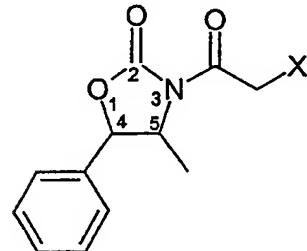
$R^{5a}$ ,  $R^{5b}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff,  $C_1-C_{10}$ -Alkyl,  $C_7-C_{20}$ -Aralkyl, oder gemeinsam eine  $-(CH_2)_p$ -Gruppe,

$p$  2 bis 5,

30 einschließlich aller Stereoisomeren sowie deren Gemische bedeuten sowie  
 freie Carbonylgruppen in 1 katalysiert sein können,  
 dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel II

35

40



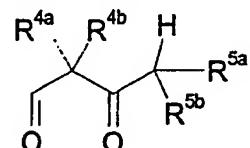
II

45

worin  
 $X$  ein Chlor- oder Bromatom ist, und der 2-Oxazolidinon-Ring entweder (4R,5S)- oder (4S,5R)-Konformation aufweist,  
 mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III

50

55



III

worin  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff,  $C_1-C_{10}$ -Alkyl,  $C_7-C_{20}$ -Aralkyl, oder gemeinsam eine  $-(CH_2)_m$ -Gruppe,

$m$  2 bis 5,

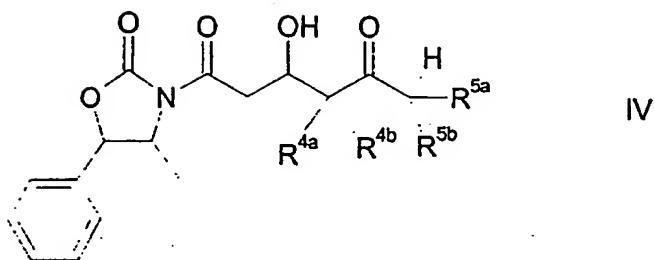
60  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff,  $C_1-C_{10}$ -Alkyl,  $C_7-C_{20}$ -Aralkyl, oder gemeinsam eine  $-(CH_2)_p$ -Gruppe,

$p$  2 bis 5,

bedeuten,

zu einer Verbindung der allgemeinen Formel IV umgesetzt

65



worin  
 der 2-Oxazolidinon-Ring (4R,5S)- und das 3'-Kohlenstoffatom R-Konformation oder der 2-Oxazolidinon-Ring 15  
 (4S,5R)- und das 3'-Kohlenstoffatom S-Konformation aufweisen,  
 die 3'-Hydroxygruppe in IV mit einer Schutzgruppe PG geschützt, der Oxazolidinon-Ring abgespalten und gegebenenfalls die Schutzgruppe PG abgespalten wird.  
 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung der allgemeinen Formel II in Gegenwart von Chrom(II)chlorid mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III umgesetzt wird.  
 3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der abgespaltene Oxazolidinon-Ring enantiomerenrein wiedergewonnen wird.

20  
25

30

35

40

45

50

55

60

65

**- Leerseite -**

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**